

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K15907

研究課題名（和文）ATMシグナルパスウェイに係る新規遺伝子異常症候群の病態解明

研究課題名（英文）Elucidate the pathophysiology of a novel syndrome caused by genes involving ATM signal pathway

研究代表者

内山 由理（UCHIYAMA, Yuri）

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号：50829794

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ATMシグナルパスウェイ上の2遺伝子に同定したバリエーションの機能評価として行ったin vitroでのRNAシーケンスでは、下流遺伝子の著明な発現変化は検出できなかった。原因不明の神経発達障害・免疫不全症を含む45家系に対し特にATMシグナルパスウェイ上の遺伝子に着目し、全エクソーム解析にて同症・類似症の探索を行った。ATMシグナルパスウェイ上以外にも神経発達障害の原因遺伝子を検出することができた。また、ATMシグナルパスウェイに強く関連するUBA1遺伝子の体細胞バリエーションは、VEXAS症候群の原因である。本疾患のバリエーション検出、検出法、自己炎症、造血障害の詳細な表現型も明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

原因不明の先天性疾患の遺伝学的病態が解明されることで、新たな治療法開拓にも大きくつながる。また、既知疾患の遺伝学的診断がなされることにより、今後の経過の予測や、治療方針の決定に寄与することができる。効率的なバリエーション検出法の確立により、より簡便に、そして精度高く診断可能となり、非常に有意義である。

研究成果の概要（英文）：In this study, RNA sequencing was performed to evaluate the functional changes of downstream genes caused by variants identified in two genes on the ATM signaling pathway, but there were no significant expression changes.

We conducted exome sequencing for 45 families with similar neurodevelopmental disorders with or without immunodeficiencies, focusing on genes on the ATM signaling pathway, and detected pathogenic variants causing neurodevelopmental disorders.

In addition, somatic variants of the UBA1 gene, strongly associated with the ATM signaling pathway, cause VEXAS syndrome. We established efficient detection methods for these variants and clarified the characteristics related to autoinflammation and hematopoietic disorders of VEXAS syndrome.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：ATM signaling pathway 成長障害 発達障害 造血障害 NGS解析

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

先天性神経発達障害は、生命を維持するために重要な様々な経路にかかわる遺伝子の機能異常により発症し、エクソーム解析による診断率は約 36%とされる [Srivastava et al., 2019]。神経発達障害に免疫異常や悪性腫瘍を合併する疾患群の一つに、染色体不安定症候群が挙げられる。染色体不安定症候群では、DNA の二重鎖切断 (DSB, double strand break) が生じた際の修復応答を構成する遺伝子群の異常 [Taylor et al., 2019] により小脳失調、成長障害と易感染性、高発癌性等の症状を示す。Bloom 症候群、Fanconi 貧血、毛細血管拡張性運動失調症及びその類症と Nijmegen breakage 症候群の 4 疾患がその代表疾患である。DNA 損傷時の修復応答経路の詳細が明らかになりつつある [Scully et al., 2019] にも関わらず、構成する遺伝子異常によって発症するヒト疾患において根治治療はまだ確立されていない。DNA 修復機構を構成する遺伝子の機能異常により引き起こされた疾患病態を解明することは、それぞれの遺伝子群の相関関係を明らかにし、診断及び治療法確立に大きく寄与すると期待される。進行性の小脳失調症を示す血族婚の罹患同胞例 (家系 1) に遺伝子 A の劣性変異を、著明な成長・発達障害に合併した造血障害・免疫不全症を示す罹患同胞例 (家系 2) に遺伝子 B の劣性変異をそれぞれ同定した。遺伝子 A 及び B は、DNA に DSB が生じた際に活性化される ATM (ATM serine/threonine kinase) シグナルパスウェイ上にあり、本バリエーションの病原性の検証は、DNA 修復応答の疾患病態の遺伝的発症機序を明らかにし、罹患者の治療法確立に寄与できると考えられる。

2. 研究の目的

ヒトの身体の設計図である DNA は、その正確性を維持するために様々な修復応答機構をもつ。これらの機構を形成する遺伝子の機能が失われると、成長・発達障害、知的・運動障害、免疫不全症や高発がん性を来す。申請者は、全エクソーム解析により先天性自己炎症・免疫不全症を伴う成長・発達障害の 1 家系において、RIPK1 に自己炎症・免疫不全症を合併する極めて稀な変異を報告した [J Hum Genet, 2019]。申請者らは、著明な成長・造血障害、免疫不全症を認める 1 家系、進行性小脳失調を認める 1 家系に、DNA の二重鎖切断の修復応答を構成するそれぞれ別の新規原因遺伝子が疑われる新規劣性変異を見出した。本研究では、(1) これら 2 遺伝子の同定した変異による当該遺伝子及び下流遺伝子の発現・機能変化・異常検証のため、*in vitro* での RNA シークエンスや Western Blot 解析を用いて評価すること、加えて (2) 原因不明の神経発達障害・免疫不全症を含む 45 家系に対し、全エクソーム解析を用いて新規原因遺伝子の同定を試みることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子 A および遺伝子 B 変異体の機能評価

遺伝子 A・B とともに同じ ATM シグナルパスウェイ上の遺伝子であり、事前評価からタンパク質の機能喪失が予測されていた。このため、患者及び健常人由来リンパ芽球様細胞 (LCL: lymphoblastoid cell line) から抽出した RNA、タンパク質を用いて、RT-PCR 及び Western Blot 解析にて遺伝子 A 及び B の mRNA 及びタンパク質発現を評価する。特に RNA シークエンスを行うことで、遺伝子 A 及び B の下流遺伝子発現に差異があるか検討した。

(2) 免疫・造血障害、高発がん性を伴う神経発達障害の遺伝的原因解明

現在までに横浜市立大学遺伝学教室には免疫・造血障害、悪性腫瘍のいずれか、あるいは複数を伴う原因不明の神経発達障害の家系が 45 家系集積している。2021 年度にこれら家系に対し、患者および両親を組み合わせたトリオの検体を用いて全エクソーム解析を行う。2022 年度には、下記手法で得られた結果を評価、DNA 修復機構を構成する遺伝子群や、細胞死を調節するパスウェイ上の遺伝子に関わる新たな関連遺伝子の変異を検出することを試みる。変異の種類 (常染色体/X 連鎖、優性/劣性変異)、健常人データベースによる検索、変異機能予測プログラムを使用した病原性変異の評価を行う。全エクソーム解析結果より、病的変異である可能性が高いと判断された変異の検証として、Sanger 法による配列確認をする必要がある。解析は規定プロトコールに従い行う。病的変異が検出されなかった場合、遺伝子のコピー数異常の可能性を考え、全エクソーム解析結果を用いた XHMM (eXome-Hidden Markov Model) 解析や Nord 解析を行う。これらの解析は、申請者らがより検出力が向上するよう検討し、報告した方法 (Uchiyama et al., 2021, Hum Mutat) を用いた。本解析で新たな候補遺伝子変異を検出した場合には、上記遺伝子 A/B 同様にバリエーションの病原性評価を行い、更に変異タンパク質の機能評価を行うことで、DNA 損傷修復や細胞死の調節に関連する新たな関連遺伝子の変異を検出することを試みる。

4. 研究成果

(1) 検討した RNA シークエンスの結果からは、遺伝子 A 及び B の下流遺伝子発現に差異は見い

だせなかった。

(2) 図 1 に示す要領にて全エクソーム解析を行った。発端者解析では single nucleotide variant (SNV) 解析にて 4 家系 (PPP1R12A, WAC, NAA10, IRF2BPL)、コピー数異常を 3 家系検出した。発端者解析にて未同定であった 38 家系のうち、両親検体が得られた 33 家系に対しトリオベースの全エクソーム解析を行った。その結果新たに 3 家系に疾患原因と考えられるバリエーション (SNV) を検出した (PIP5K1C, SBDS, LRP5)。これらは、非常に稀な疾患ではあるものの、既にメンデル遺伝病として確立しており、主に神経発達障害に関連する遺伝子であった。全体を通して、コピー数解析における検出率は 6.7% の検出率であり非常に良好と考えられる。現在までの解析では、新規疾患原因遺伝子の検出には至っていない。今後の更なる解析が重要と考えられる。

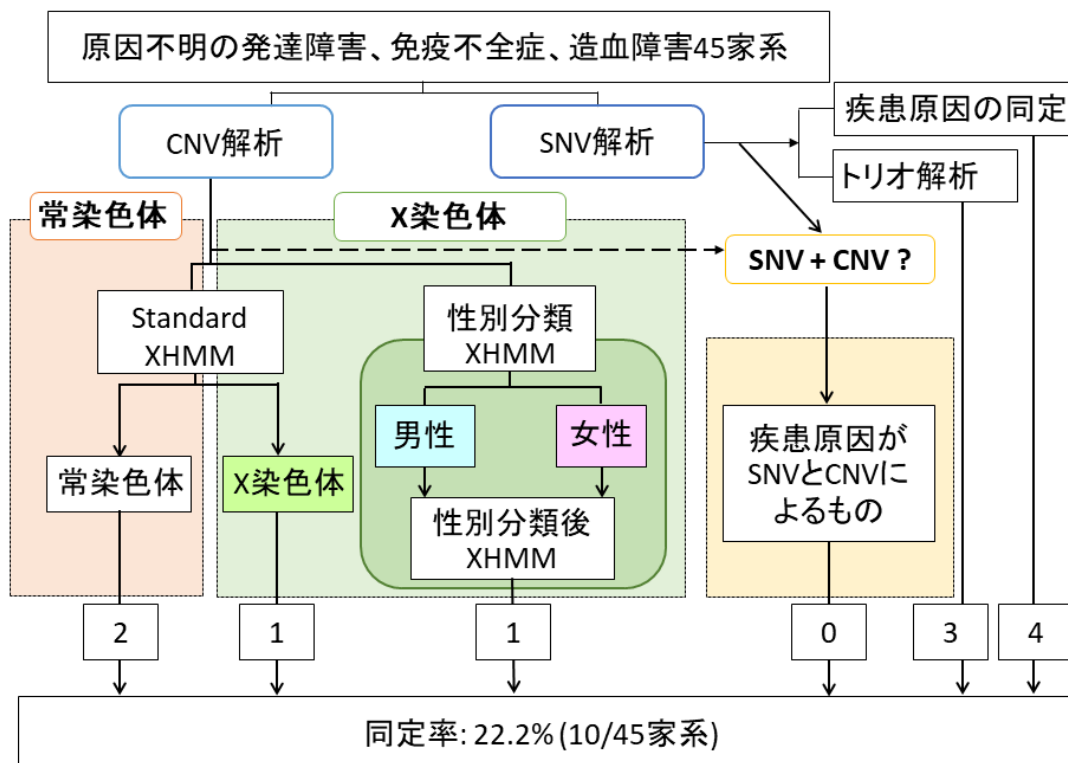


図1. 全エクソーム解析の解析デザインと同定家系数 Standard X染色体と性別分類の1例は同例となる

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Itai T, Miyatake S, Tsuchida N, Saida K, Narahara S, Tsuyusaki Y, Castro MAA, Kim CA, Okamoto N, Uchiyama Y, Koshimizu E, Hamanaka K, Fujita A, Mizuguchi T, Matsumoto N.	4. 巻 67
2. 論文標題 Novel CLTC variants cause new brain and kidney phenotypes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00957-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kameyama S, Mizuguchi T, Fukuda H, Moey LH, Keng WT, Okamoto N, Tsuchida N, Uchiyama Y, Koshimizu E, Hamanaka K, Fujita A, Miyatake S, Matsumoto N.	4. 巻 67
2. 論文標題 Biallelic null variants in ZNF142 cause global developmental delay with familial epilepsy and dysmorphic features.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 169~173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00978-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Seyama R, Tsuchida N, Okada Y, Sakata S, Hamada K, Azuma Y, Hamanaka K, Fujita A, Koshimizu E, Miyatake S, Mizuguchi T, Makino S, Itakura A, Okada S, Okamoto N, Ogata K, Uchiyama Y, Matsumoto N.	4. 巻 67
2. 論文標題 Two families with TET3-related disorder showing neurodevelopmental delay with craniofacial dysmorphisms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 157~164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00986-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamanaka K, Miyoshi K, Sun JH, Hamada K, Komatsubara T, Saida K, Tsuchida N, Uchiyama Y, Fujita A, Mizuguchi T, Gerard B, Bayat A, Rinaldi B, Kato M, Tohyama J, Ogata K, Shi YS, Saito K, Miyatake S, Matsumoto N.	4. 巻 141
2. 論文標題 Amelioration of a neurodevelopmental disorder by carbamazepine in a case having a gain-of-function GRIA3 variant.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genetics	6. 最初と最後の頁 283~293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00439-021-02416-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Matsubara A, Tsuchida N, Sakurai M, Maeda A, Uchiyama Y, Sasaki K, Haji Y, Kirino Y, Matsumoto N, Morita A.	4. 巻 49
2. 論文標題 A case of VEXAS syndrome with Sweet's disease and pulmonary involvement.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e177-e178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16311	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uchino K, Kanasugi J, Enomoto M, Kitamura F, Tsuchida N, Uchiyama Y, Maeda A, Kirino Y, Matsumoto N, Takami A.	4. 巻 116
2. 論文標題 VEXAS syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 463 ~ 464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03448-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Seyama R, Uchiyama Y, Ceroni JRM, Kim VEH, Furquim I, Honjo RS, Castro MAA, Pires LVL, Aoi H, Iwama K, Hamanaka K, Fujita A, Tsuchida N, Koshimizu E, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Makino S, Itakura A, Bertola DR, Kim CA, Matsumoto N.	4. 巻 114
2. 論文標題 Pathogenic variants detected by RNA sequencing in Cornelia de Lange syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genomics	6. 最初と最後の頁 110468 ~ 110468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygeno.2022.110468	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kameyama S, Mizuguchi T, Doi H, Koyano S, Okubo M, Tada M, Shimizu H, Fukuda H, Tsuchida N, Uchiyama Y, Koshimizu E, Hamanaka K, Fujita A, Misawa K, Miyatake S, Kanai K, Tanaka F, Matsumoto N.	4. 巻 114
2. 論文標題 Patients with biallelic GGC repeat expansions in NOTCH2NL1 exhibiting a typical neuronal intranuclear inclusion disease phenotype	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genomics	6. 最初と最後の頁 110469 ~ 110469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygeno.2022.110469	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto H, Fujita Y, Fukatsu M, Ikezoe T, Yokose K, Asano T, Tsuchida N, Maeda A, Yoshida S, Hashimoto H, Temmoku J, Matsuoka N, Yashiro-Furuya M, Sato S, Murakami M, Sato H, Sakuma C, Kawashima K, Shakespear N, Uchiyama Y, Watanabe H, Kirino Y, Matsumoto N, Migita K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Case Report: Coexistence of Multiple Myeloma and Auricular Chondritis in VEXAS Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.897722	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Itagane M, Teruya H, Kato T, Tsuchida N, Maeda A, Kirino Y, Uchiyama Y, Matsumoto N, Kinjo M.	4. 巻 74
2. 論文標題 Clinical images: VEXAS syndrome presenting as treatment refractory polyarteritis nodosa	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1863 ~ 1864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.42257	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saida K, Chong PF, Yamaguchi A, Saito N, Ikehara H, Koshimizu E, Miyata R, Ishiko A, Nakamura K, Ohnishi H, Fujioka K, Sakakibara T, Asada H, Ogawa K, Kudo K, Ohashi E, Kawai M, Abe Y, Tsuchida N, Uchiyama Y, Hamanaka K, Fujita A, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Kato M, Kira R, Matsumoto N.	4. 巻 141
2. 論文標題 Monogenic causes of pigmentary mosaicism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1771 ~ 1784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00439-022-02437-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hamanaka K, Miyake N, Mizuguchi T, Miyatake S, Uchiyama Y, Tsuchida N, Sekiguchi F, Mitsuhashi S, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Yamada K, Sakamoto M, Fukuda H, Ohori S, Saida K, Itai T, Azuma Y, Koshimizu E, Fujita A, Erturk B, Hiraki Y, Ch'ng GS, Kato M, Okamoto N, Takata A, Matsumoto N.	4. 巻 14
2. 論文標題 Large-scale discovery of novel neurodevelopmental disorder-related genes through a unified analysis of single-nucleotide and copy number variants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genome Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13073-022-01042-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Matsumoto H, Asano T, Tsuchida N, Maeda A, Yoshida S, Yokose K, Fujita Y, Temmoku J, Matsuoka N, Yashiro-Furuya M, Sato S, Irie K, Norikawa N, Yamamoto T, Endo M, Fukuchi K, Ohkawara H, Ikezoe T, Uchiyama Y, Kirino Y, Matsumoto N, Watanabe H, Migita K.	4. 巻 238
2. 論文標題 Behcet's disease with a somatic UBA1 variant: Expanding spectrum of autoinflammatory phenotypes of VEXAS syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 108996 ~ 108996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clim.2022.108996	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Itai T, Wang Z, Nishimura G, Ohashi H, Guo L, Wakano Y, Sugiura T, Hayakawa H, Okada M, Saisu T, Kitta A, Doi H, Kurosawa K, Hotta Y, Hosono K, Sato M, Shimizu K, Takikawa K, Watanabe S, Ikeda N, Suzuki M, Fujita A, Uchiyama Y, Tsuchida N, Miyatake S, Miyake N, Matsumoto N, Ikegawa S.	4. 巻 102
2. 論文標題 De novo heterozygous variants in KIF5B cause kyphomelic dysplasia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 3 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.14133	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Itai T, Sugie A, Nitta Y, Maki R, Suzuki T, Shinkai Y, Watanabe Y, Nakano Y, Ichikawa K, Okamoto N, Utsuno Y, Koshimizu E, Fujita A, Hamanaka K, Uchiyama Y, Tsuchida N, Miyake N, Misawa K, Mizuguchi T, Miyatake S, Matsumoto N.	4. 巻 13
2. 論文標題 A novel NONO variant that causes developmental delay and cardiac phenotypes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-27770-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Seyama R, Uchiyama Y, Kaneshi Y, Hamanaka K, Fujita A, Tsuchida N, Koshimizu E, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Makino S, Itakura A, Okamoto N, Matsumoto N.	4. 巻 68
2. 論文標題 Distal arthrogyriposis in a girl arising from a novel TNNI2 variant inherited from paternal somatic mosaicism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 363 ~ 367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01117-x	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Y, Tsuchida N, Okamoto N, Shuichi S, Ohashi K, Saitoh S, Ogawa A, Hamada K, Sakamoto M, Miyake N, Hamanaka K, Fujita A, Koshimizu E, Miyatake S, Mizuguchi T, Ogata K, Uchiyama Y, Matsumoto N.	4. 巻 103
2. 論文標題 Three KINSSHIP syndrome patients with mosaic and germline AFF3 variants	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 590 ~ 595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.14292	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakamoto M, Shiiki T, Matsui S, Okamoto N, Koshimizu E, Tsuchida N, Uchiyama Y, Hamanaka K, Fujita A, Miyatake S, Misawa K, Mizuguchi T, Matsumoto N.	4. 巻 68
2. 論文標題 A novel homozygous CHMP1A variant arising from segmental uniparental disomy causes pontocerebellar hypoplasia type 8	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 247 ~ 253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01098-x	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakamoto M, Iwama K, Sasaki et al., Saito H, Saida K, Tsuchida N, Uchiyama Y, Koshimizu E, Fujita A, Hamanaka K, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Miyake N, Matsumoto N.	4. 巻 24
2. 論文標題 Genetic and clinical landscape of childhood cerebellar hypoplasia and atrophy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genetics in Medicine	6. 最初と最後の頁 2453 ~ 2463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gim.2022.08.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi H, Kobayashi D, Nakamura G, Aida R, Horii Y, Okamoto T, Murakami S, Kondo D, Tsuchida N, Uchiyama Y, Maeda A, Kirino Y, Matsumoto N, Kurosawa Y, Hasegawa E, Wakamatsu A, Narita I.	4. 巻 7
2. 論文標題 Acute heart failure due to left common iliac arteriovenous fistula: A case of VEXAS syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case Reports	6. 最初と最後の頁 327 ~ 333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mrcr/rxac082	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imagawa E, Seyama R, Aoi H, Uchiyama Y, Marcarini BG, Furquim I, Honjo RS, Bertola DR, Kim CA, Matsumoto N.	4. 巻 103
2. 論文標題 Imagawa-Matsumoto syndrome: SUZ12-related overgrowth disorder.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 383 ~ 391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.14296	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Suzuki T, Osaka H, Miyake N, Fujita A, Uchiyama Y, Seyama R, Koshimizu E, Miyatake S, Mizuguchi T, Takeda S, Matsumoto N.	4. 巻 9
2. 論文標題 Distal 2q duplication in a patient with intellectual disability	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-022-00215-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Laura J Grange, John J Reynolds, Yuri Uchiyama, Yukiko Oh, Akira Morimoto, Hitoshi Osaka, Zineb Ammous, Naomichi Matsumoto, Constance T R M Stumpel, Alexander M R Taylor, Andrew P Jackson, Anja-Katrin Bielinsky, Niels Mailand, Cedric Le Caignec, Erica E Davis, Grant S Stewart et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Pathogenic variants in SLF2 and SMC5 cause segmented chromosomes and mosaic variegated hyperploidy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-34349-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Saida K, Maroofian R, Sengoku et al., Hamanaka K, Fujita A, Uchiyama Y, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Elshafie RM, Salayev K, Guliyeva U, Alkuraya FS, Gleeson JG, Monaghan KG, Langley KG, Yang H, Motavaf M, Safari S, Alipour M, Ogata K, Brown AEX, Lupski JR, Houlden H, Matsumoto N.	4. 巻 25
2. 論文標題 Brain monoamine vesicular transport disease caused by homozygous SLC18A2 variants: A study in 42 affected individuals	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genetics in Medicine	6. 最初と最後の頁 90 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gim.2022.09.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyake N, Silva S, Troncoso M, Okamoto N, Andachi Y, Kato M, Iwabuchi C, Hirose M, Fujita A, Uchiyama Y, Matsumoto N.	4. 巻 101
2. 論文標題 A homozygous ABHD16A variant causes a complex hereditary spastic paraplegia with developmental delay, absent speech, and characteristic face.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 359 ~ 363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.14097	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 内山 由理, 土田 奈緒美, 前田 彩花, 松本 聖生, 浅野 智之, 松原 章宏, 伊藤 裕司, 赤尾 敏之, 萩山 裕之, 林邊 廉, 國下 洋輔, 山崎 悦子, 國本 博義, 桐野 洋平, 松本 直通, 中島 秀明
2. 発表標題 VEXAS症候群にみられる造血異常の特徴
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内山 由理
2. 発表標題 VEXAS症候群を発症した再発性多発性軟骨炎に合併する血液疾患の特徴
3. 学会等名 第5回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

土田奈緒美, 内山由理: VEXAS症候群とは. 血液内科, 84(5): 789-796, 2022.
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------